

Mainz 1976

ZUR FRAGE VON LEBERSCHÄDEN

NACH HALOTHAN-NARKOSEN

Eine kritische Wertung der Weltliteratur

SYLVIA LORENTZ

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555607_0079

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
Leiter: Prof. Dr. R. Frey

ZUR FRAGE VON LEBERSCHÄDEN NACH HALOTHAN-NARKOSEN
EINE KRITISCHE WERTUNG DER WELTLITERATUR



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Sylvia Lorentz, geb. Brünjes aus Mainz

Mainz

1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11



Fachbereichsdekan: Prof.Dr.rer.nat. Rudolf Wolf

Referent: Prof.Dr.med. Hermann Kreuscher

Korreferent: Prof.Dr.med., Dr.med.vet.

Karl Hermann Meyer zum Büschenfelde

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Januar 1976

Gliederung

		Seite
A I	Allgemeine Darstellung des Pro- blems der Halothan-Lebertoxizität	1
II	Die pharmakologischen und klini- schen Wirkungsweisen von Halothan	3
III	Der Abbau des Halothans im Stoff- wechsel des Organismus	6
B I	Darstellung der verschiedenen Meinungen zur Frage der Ursächlich- keit von Halothan für Leberfunk- tionsstörungen und Erläuterung der möglichen Pathomechanismen	8
II	Diskussion; grundsätzliche Kritik an den einzelnen Meinungen	21
C	Schlußfolgerung	52
D	Zusammenfassung	57
E	Literaturverzeichnis	59

A I ALLGEMEINE DARSTELLUNG DES PROBLEMS DER HALOTHAN-LEBERTOXIZITÄT

Die immer häufiger beobachteten Leberschädigungen nach einer Halothannarkose haben neben anderen in Erwägung gezogenen Ursachen auch die Frage aufgeworfen, ob Halothan selbst leberschädigend ist. In früheren Studien über die Allgemeinbekömmlichkeit dieses Anaesthetikums konnten keine Anzeichen für eine Lebertoxizität gefunden werden.

Ausführlich wurde diese Frage zum ersten Mal in der National Halothane Study aus dem Jahre 1966 erörtert (1), nachdem verschiedene Berichte über Leberstörungen sowohl nach Halothannarkosen als auch nach andauernder Halothanexposition von Anaesthesisten veröffentlicht worden waren. Hierin konnte eine Lebertoxizität von Halothan weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden; aufgrund von Beobachtungen nach Gallenwegsoperationen wurde Halothan eher für unschädlicher als andere Narkotika gehalten.

In weiteren Studien und Untersuchungen kam man z.T. zu ähnlichen Ergebnissen.

Die Beurteilungen des Anaesthetikums ließen sich folgendermaßen einteilen:

1. unschädlich bzw. günstig, sogar bei Lebererkrankungen
2. schädlich
 - a) gleichermaßen schädlich wie andere Narkotika
 - b) schädlich bei vorgeschädigter Leber
 - c) spezifisch leberschädigend

Sofern eine Lebertoxizität angenommen wird, kommen folgende Wirkungsabläufe in Frage:

- a) direkt toxische Wirkung von Halothan oder einem seiner Metaboliten
- b) indirekt toxische Wirkung von Halothan oder einem seiner Metaboliten.

Trotz der vielen Veröffentlichungen wurde diese Frage bisher nicht eindeutig beantwortet. Die vorliegende Arbeit will daher die theoretischen Grundlagen dieses Problems aufzeigen. Aufbauend auf den bisher unternommenen Untersuchungen soll dargestellt werden, auf welchem Stand die Forschung sich zur Zeit befindet und wie eine Studie durchgeführt werden müßte, die am ehesten Klarheit über die Leberschädlichkeit von Halothan verschaffen könnte.

A II DIE PHARMAKOLOGISCHEN UND KLINISCHEN WIRKUNGSWEISEN VON HALOTHAN

Wegen der Schwierigkeit die Leberschädlichkeit von Halothan zu beurteilen, ist es notwendig, die grundsätzlichen pharmakologischen und klinischen Wirkungsweisen und den Abbau des Halothans im Stoffwechsel zu erörtern.

Halothan ist ein nichtbrennbares, nichtexplosives Inhalationsnarkotikum das für den Patienten subjektiv gut bekömmlich ist (2-7). Vorteilhaft ist die prompte Reaktion der Narkosetiefe auf geringe Veränderungen der Halothankonzentration im Narkosegemisch. Dies ist bedingt durch den relativ niedrigen Löslichkeitskoeffizienten im Vergleich zu anderen Narkotika (Äther = 15, Chloroform = 7, Halothan = 3,5) (8). Die Verteilung von Halothan im Körper und in den Geweben erfolgt schnell; sie ist nach Gostomzyk von drei Umständen abhängig (9):

1. Halothankonzentration im Blut bzw. Konzentrationsgefälle Blut/Gewebe
2. Durchblutung des Organs
3. Fettgehalt des Organs, d.h. Verteilungskoeffizient Gewebe/Blut

Diese Erkenntnis wird dadurch gesichert, daß Cohen (10)

eine höhere Halothankonzentration im braunen Fettgewebe und in der Leber als im übrigen Gewebe beobachtete. So ist nach einer einstündigen Halothannarkose die Konzentration im braunen Fettgewebe achtfach höher als im Blut (9); dies beruht auf den stark lipophilen Eigenschaften des Halothans. Da sich beim Menschen 24 Stunden nach einer 45-minütigen Narkose, bei der Halothan in einem Anteil von 0,5-0,7 Vol% des Narkosegemisches eingeatmet wurde, noch Halothan nachweisen ließ (11), wird eine langsame Eliminierung aus dem Körper vermutet.

Die klinische Wirkungsweise zeigt eine kurze Einleitungsphase, die frei von Husten und Brechreiz ist. Die Unterdrückung von Sekretion, Laryngo- und Bronchospasmus gestattet eine leichte Intubation. Die Patienten erwachen schnell, und meist treten Übelkeit und Erbrechen in geringerem Maße auf als nach Verwendung anderer Anaesthetika. Schluckreflexe und laryngeale Reflexe stellen sich rasch wieder ein.

Die Muskelrelaxation ist meist unvollständig, so daß die Gabe eines zusätzlichen Muskelrelaxans erforderlich ist (2, 12). Auf die Atmung übt Halothan eine depressive Wirkung aus; sie tritt in Form einer Tachypnoe, Verminderung des Atemzeitvolumens und einer Erhöhung des $p\text{CO}_2$ der expiratorischen Luft auf (3), die in direktem Verhältnis zur Narkosetiefe stehen (5).

Ferner senkt sich, besonders während der Einleitung, der Blutdruck. Diese Erscheinung wird nach Burns (2) "einer Depression der zentralen Vasomotorenzentren zusammen mit einem verminderten cardialen Ausstoß" zugeschrieben. Nach Burnap (3) geschieht die Kreislaufdepression zentral und peripher. Die Hypotension erfolgt proportional zur Narkosetiefe. Gleichzeitig liegt eine gemäßigte Bradykardie vor, die verbunden mit einer Verminderung des Herzschlagvolumens das Herzzeitvolumen herabsetzt (13). Durch diesen Blutdruckabfall kommt es zu einer für das Operationsgebiet vorteilhaft verminderten Blutung, während die Hautdurchblutung gut bleibt. Bei Überdosierung besteht die Gefahr eines Herzstillstandes.

durch den sich die lange Halbwertszeit in der Leber erklärt (24).

An Hand der biologischen Halbwertszeit von Bromid konnte, ausgehend von der im Urin ausgeschiedenen Bromidmenge, auf die metabolisierte Halothanmenge geschlossen werden. Die Untersuchungen zeigten, daß ca. 15-20 % des aufgenommenen Halothans verstoffwechselt (14, 17) und ungefähr 75-80 % unverändert über die Lunge ausgeatmet werden (22). Die Abbaukapazität konnte durch wiederholte Narkosen nicht beeinflußt werden; sie ist unabhängig vom CO_2 -Gehalt des Gemisches (25).

Wie bei anderen flüchtigen Anaesthetika liegt der Ort des Stoffwechsels in den Lebermikrosomen (19), in denen die meisten drogenmetabolisierenden Enzyme gespeichert sind. Einen Beweis hierfür findet man in der Beobachtung, daß es nach Vorbehandlung mit einem Mikrosomen-Enzym-Induktor wie Phenobarbital zu einem zwei- bis vierfachen Anstieg der Urinprodukte Chlorid und Bromid kommt (19).

B I DARSTELLUNG DER VERSCHIEDENEN MEINUNGEN ZUR FRAGE
DER URSÄCHLICHKEIT VON HALOTHAN FÜR LEBERFUNK-
TIONSSSTÖRUNGEN UND ERLÄUTERUNG DER MÖGLICHEN PA-
THOMECHANISMEN

Kurze Übersicht der Meinungen über die Leberschädlich-
keit von Halothan

1. unschädlich

2. schädlich

a) gleichermaßen schädlich wie andere Narkotika
(Äther, Cyclopropan, Methoxyflurane)

b) schädlich bei vorgeschädigter Leber
Vorschädigung durch alkoholisch-, diabetisch-,
Kreislauf- und zerebralbedingtes Zellödem sowie
entzündliche Veränderungen der Leber

c) spezifisch leberschädigend

und zwar indirekt toxisch wirkend durch

α) Beeinflussung des Stoffwechsels in der
Leber

β) Erzeugung einer Hypoxie in der Leber

γ) Auslösung einer immunologischen Reaktion
aufgrund

γ1) erworbener Überempfindlichkeit

γ2) angeborener Überempfindlichkeit
(Idiosynkrasie)

Im folgenden sollen nun die wesentlichen Meinungen über die Leberschädlichkeit von Halothan dargestellt werden. Den Untersuchungen lagen verschiedene Methoden zugrunde. Einerseits prüfte man Autopsien und Krankengeschichten der Patienten durch, die nach Halothananaesthesien verstorben waren, oder nur Krankengeschichten von Patienten, denen eine Halothannarkose verabreicht worden war (retrospektive Studien). Andererseits unternahm man an chirurgischem Patientengut vor und nach der Narkose und Operation leberspezifische Blutuntersuchungen (prospektive Studien). Ergänzt wurden diese Forschungen durch Tierversuche in vitro und in vivo. Grundsätzlich lassen sich die bereits oben erwähnten (s.S. 8) zwei Meinungen unterscheiden:

1. unschädlich bzw. günstig, sogar bei Lebererkrankungen
2. schädlich
 - a) gleichermaßen schädlich wie andere Narkotika
 - b) schädlich bei vorgeschädigter Leber
 - c) spezifisch leberschädigend

zu 1. unschädlich bzw. günstig, sogar bei Lebererkrankungen:

Die Vertreter dieser Meinung konnten in retro-

spektiven Studien von über 10.000 Anaesthesien keine Zeichen einer Leberdysfunktion finden, die auf Halothan zurückzuführen sind (26-29). Dieses Ergebnis wurde durch prospektive Studien bestätigt (27, 29-31). Selbst bei Vorschädigung der Leber z.B. durch schweren Schock nach Verbrennungen oder durch eine gleichzeitig bestehende Virushepatitis bewirkten mehrfache Halothannarkosen in einer Anzahl bis zu fünfzehn pro Jahr (32) keine Progression der Leberschädigung (32-34). Bemerkenswert ist der Bericht von Burkhardt (35) über 288 Kurznarkosen und drei länger dauernden Narkosen, die im Rahmen der Behandlung einer Induratio penis plastica unternommen wurden. In deren Verlauf wurden insgesamt 68 g Brevinarkon, 541 ml Halothan und 84 ml azeotropes Gemisch verwandt, ohne daß klinisch oder laborchemisch Zeichen von Parenchymschaden der Leber nachgewiesen werden konnten.

Auch Versuche an menschlichen Leberzellkulturen zeigten bei Anwendung klinischer Konzentrationen keine Wirkung auf die Zellmorphologie und Zytoplasmfunktionen; erst bei exzessiv hohen Konzentrationen trat eine geringe reversible Zellschädigung auf (36, 37).

Einige Wissenschaftler berichten sogar von einem

günstigen Einfluß auf die geschädigte Leber (29) und halten Halothan daher bei Leberfunktionsstörungen für das Mittel der Wahl (38, 39).

zu 2. schädlich:

- a) gleichermaßen schädlich wie andere Narkotika
- Die Anhänger dieser Meinung stellten nach Halothan- und Nicht-Halothannarkosen wie Äther, Cyclopropan- und Methoxyfluranenarkosen und Spinalanaesthesien an Mensch und Tier Veränderungen der leberspezifischen Blutuntersuchungen fest, wobei jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Erscheinung trat (1, 22, 40-51).

Selbst nach Operationen der Gallenwege unter Halothan zeigten sich keine hepatobiliären oder hepatozellulären Komplikationen, die außerhalb der Norm lagen (40, 50).

Sofern eine klinisch und laborchemisch offensichtliche Leberstörung zu Tage trat, wurden Bluttransfusionsreaktionen, Einfluß hepatotoxischer Medikamente, Virusinfektionen, Hypotension, Schock, Herzschaden oder Respirations-

insuffizienz als verursachende Faktoren in Betracht gezogen, oder es wurde als Reaktion auf das Trauma der Narkose und/oder der Operation selbst bezeichnet (48).

b) schädlich nur bei vorgeschädigter Leber

Von einigen Autoren wird dem Halothan nur dann eine leberschädigende Wirkung zugeschrieben, wenn es auf eine schon vorgeschädigte Leber einwirkt (52-55). Eger belegt diese Theorie durch Tierversuche und folgert in Analogie zum Menschen, daß "latente, klinisch symptomlose, aber krankhafte Veränderungen der Leber, die oft nur durch Biopsie erkannt werden, die geeignete Voraussetzung bieten, um das für die gesunde Leber subtoxische Halothan zu einer manifesten Intoxikation werden zu lassen" (53).

c) spezifisch leberschädigend

Die Vertreter dieser Meinung vermuten, Halothan sei für die Erzeugung einer postoperativen Hepatitis ursächlich (3, 56-78).

Sie glauben, für die Halothanschädigung typische Kriterien gefunden zu haben, die sie ver-

anlassen, von einer "Halothanhepatitis" zu sprechen. Dabei handelt es sich um folgende klinische, laborchemische und histologische Merkmale:

α) Leberstörungen nach Halothan treten in einer Häufigkeit von 1,02 : 10.000 gegenüber 0,03 : 10.000 nach anderen Anaesthetika auf. Bei wiederholter Halothananwendung steigt das Risiko einer Erkrankung, wobei die Frequenz bei 7,1 : 10.000 liegt (79). Die Hepatitis kann über das Leberkoma zum Tod führen und zwar in einem Prozentsatz von 0,67 %, der sich mit steigender Anaesthesiezahl erhöht (40).

β) Als auffälligstes klinisches Kriterium wird das Auftreten von "ungeklärtem Fieber", gefolgt von Ikterus innerhalb der ersten und zweiten postoperativen Woche, angegeben. Dabei verringert sich einerseits der Abstand zwischen Operation und ersten Symptomen nach zwei und mehrfachen Halothananaesthesien (56, 57, 80); andererseits nimmt der Schweregrad der Erkrankung proportional zur Anwendungshäufigkeit zu (81).

Daneben treten Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und vereinzelt Handtremor

sowie Blutdruckabfall auf. Ferner beobachtete man Hautrötung und Arthralgie.

γ) Die Serumbefunde entsprechen meist denen einer akuten fulminanten Hepatitis, das bedeutet eine Erhöhung der SGOT (meist über 500 mU), der SGPT (über 500 mU), Erhöhung der alkalischen Phosphatase und eine Bilirubinämie. Ferner liegen Störungen der Gerinnungsfaktoren vor, die sich z.B. in verlängerter Prothrombin- oder Gerinnungszeit äußern (56, 58, 59, 82, 83). Ebenso beobachtete man Lymphozytentransformation, anti-mitochondriale Antikörper und periphere Eosinophilie (56, 60, 84, 85).

δ) Bei Betrachtungen von Leberbiopsien im Lichtmikroskop fand man eine fleckige hepatozelluläre Nekrose, die sich in Autopsiepräparaten zu einer massiven zentrolobulären Nekrose ausweitete; in den Periportalfeldern zeigte sich eine mehr oder weniger ausgeprägte entzündliche Reaktion (56-58, 61-63). Im entzündlichen Infiltrat sieht man Makrophagen, Lymphozyten, Eosinophile und histiozytäre Knoten, die einem Granulom ähnlich sind. Die ebenfalls vorhandenen mononukleären Zellen stehen in engem Kontakt mit den Hepatozyten, wodurch eventuell eine Schädigung deren

Außenmembran bedingt sein kann. Nur selten taucht eine fettige Infiltration der Leberzellen auf (59, 63).

Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop (56-58) lassen Veränderungen der Mitochondrien erkennen, die sich in einer zentralen Rarefizierung der Matrix, Verwirrung der Cristae und kristalloider Einschlüsse äußern. Das endoplasmatische Retikulum kann intakt oder auch erweitert sein. Vereinzelt trifft man Lysosomen und autophagische Vakuolen an. Die Kupffer-Stern-Zellen werden nicht beeinträchtigt.

Daneben spricht für die Annahme einer "Halothan-Hepatitis" der Umstand, daß auch bei Patienten, die ständig kleinsten Mengen von Halothan ausgesetzt waren, wie Anaesthesisten und Chemiewerker, Hepatitiden auftraten (55, 56, 86, 87). Diese Erkrankungen ließen sich auf keine anderen Ursachen zurückführen.

Ebenso kam man in parallellaufenden Studien, die an Mensch und Tier ausgeführt wurden, zu dem Ergebnis, daß Halothan leberschädigend sei bzw. eine hepatotoxische Wirkung nicht in Abrede gestellt werden kann (79, 82, 88-93).

Die grundsätzliche Annahme der Leberschädlichkeit von Halothan wird von allen Autoren dahingehend differenziert, daß sie Halothan keine direkt toxische Wirkung zuschreiben. Diese wäre nur unter folgenden Umständen anzunehmen:

Eine direkt toxische Substanz wirkt bei jedem Individuum, das ihr ausgesetzt wurde. Die Reaktionen sind dosisabhängig und im Tierversuch reproduzierbar. Die Zeit zwischen Exponierung und Auftreten erster Symptome ist immer konstant und kurz. Die ausgelöste Veränderung in der Histologie der Leber ist charakteristisch und bei allen Spezies gleich; man findet meist eine zentrolobulär beginnende fettige Degeneration, die bei zunehmender Konzentration in eine Nekrose übergehen kann (94).

Im Gegensatz dazu treten nur in einem geringen Prozentsatz infolge einer Operation unter Halothan nach unterschiedlicher Latenzzeit Symptome einer Leberdysfunktion auf. Sie sind unabhängig von der Dosierung der Narkose (69) und nicht im Tierversuch reproduzierbar. Histologisch findet man eine massive zentrolobuläre Nekrose mit einer mehr oder weniger großen entzündlichen Infiltration (56, 57, 61, 62). Häufig ist die Reaktion der Leber von Symptomen begleitet, die auf eine Überempfind-

lichkeit hindeuten wie Fieber, Hautrötung, Arthralgie und Eosinophilie.

Deshalb vermutet man, daß Halothan indirekt toxisch wirkt, wobei folgende Pathomechanismen in Betracht gezogen werden:

- a) Es kann sich um eine Beeinflussung von Seiten des Stoffwechsels handeln, da durch eine genetisch bedingte oder erworbene Anomalie der Enzymsysteme während des Halothanabbaues Metaboliten entstehen können, die die Leberparenchymzellen schädigen (95). Ebenso kann eine genetische Fehlbildung des Parenchymusters zu einer Kollision mit dem Stoffwechsel körpereigener Substanzen führen, mit denen das Agens um die Abbauege kompetiert; ein daraus resultierender Rückstau vermag dann eine Leberstoffwechselstörung zu bewirken (15, 96, 97).
- b) Die Ursache einer indirekten Leberschädigung kann auch in einer durch Halothan hervorgerufenen Hypoxie der Leber gesehen werden (49). Diese Hypoxie kann darauf beruhen, daß während der Halothannarkose auch bei stabilem Blutdruck das Herzminutenvolumen und die Leberdurchblutung um 25 % gegenüber den Ausgangswerten

vermindert sind (98, 99). Dabei werden die Wirkungen der Hypoxie durch eine gleichzeitige Hypoxämie im portalen Blut verstärkt (100). Nach den Untersuchungen von Gattiker (13) sinken die durch die Hypoxie bedingten Sauerstoffwerte, wie O_2 -Sättigung und O_2 -Spannung, im Verhältnis zur Zunahme der verabreichten Halothanmenge, so daß die arteriovenöse O_2 -Differenz entsprechend zunimmt. Ferner kann eine hypoxische Schädigung der Leber dadurch bedingt sein, daß sich das Organ unter dem Einfluß von Halothan in Form einer Hypertrophie und Hyperplasie unproportional zum Körpergewicht vergrößert (101-103). Als Ursache hierfür nimmt man einen adaptiven Mechanismus an, der sich als Reaktion der Zellen auf eine spezifische Wirkung der Droge auf den Stoffwechsel darstellt (104). Durch diese Hyperplasie, die ein Mißverhältnis zwischen Parenchym und Durchblutungsraum schafft, verringert sich die Sauerstoffzufuhr, so daß eine Leberstörung eintritt.

- c) Eine indirekte Schädigung kann ferner durch einen allergischen Pathomechanismus möglich sein, der auf eine erworbene oder angeborene Überempfindlichkeit zurückgeführt wird.

Für einen immunologischen Mechanismus werden folgende Kriterien angeführt (55, 59, 60, 81, 86):

- α) niedriges Gesamtvorkommen (1,02:10.000) (79)
- β) Auftreten der Leberstörungen besonders nach mehrfachen Halothannarkosen
- γ) Verkürzung der Latenzzeit und Zunahme des Schweregrades der Erkrankung mit steigender Anwendungszahl
- δ) Fehlen einer Dosisabhängigkeit
- ε) positive Provokationsteste mit kleinen nichtanaesthetischen Mengen (55, 86)
- ζ) Neben "ungeklärtem Fieber" bisweilen Auftreten von peripherer Eosinophilie, Arthralgie und Hautrötung
- η) Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern und Lymphozytentransformation (56, 60, 84, 85).

In dem Fall, daß eine Leberstörung nach erster Exposition auftritt, wird dagegen eine angeborene Überempfindlichkeit gegenüber Halothan angenommen, die eine "idiosynkratische Nekrose der Leber" verursachen kann (105). Es könnte sich aber auch um eine Kreuzempfindlichkeit handeln, die durch andere halogenierte Kohlenwasserstoffe (z.B. Haushaltsreiniger) hervorgerufen wurde (60).

Bei diesen allergischen Vorgängen müßte Halothan oder

einer seiner Metaboliten als Hapten eine Bindung mit Proteinen oder Gewebestrukturen eingehen, damit es als Antigen wirken kann. Da Halothan dafür bekannt ist, daß es sich mit Mitochondrien entweder verbindet oder sie schädigt, wird vermutet, daß es unter bestimmten Bedingungen einen stabilen Komplex mit Mitochondrien bildet und insoweit eine immunologische Reaktion hervorruft (84).

Andererseits ist eine Kombination mit Teilen der Hepatozyten denkbar, die eine zellvermittelte Sensibilisierung bewirkt (57). Die Vermutung, der ursprüngliche Schaden des Leberparenchyms werde durch eine zellvermittelte Immunität hervorgerufen, wird dadurch erhärtet, daß in den Leberpräparaten mononukleäre Zellen gefunden wurden, die denen ähnlich sind, die normalerweise bei Allergien vom zellulären Typ auftauchen (57). Ferner wies man Lymphozytentransformationen nach, die durch den Stoff LTF (lymphocyt transforming factor) ausgelöst werden. Diese Substanz entsteht nach Vereinigung des Antigens mit der Immunzelle, ein Vorgang, der sich nur bei der zellvermittelten Allergisierung vollzieht (106).

B II DISKUSSION

GRUNDSÄTZLICHE KRITIK AN DEN EINZELNEN MEINUNGEN

A. Aufgrund der dargelegten kontroversen Ansichten über die Schädlichkeit von Halothan für die Leber wird sichtbar, wie komplex die Untersuchung und Beurteilung dieser Frage einerseits ist, andererseits wie unklar es nach dem bisherigen Erkenntnisstand ist, ob die Ursache einer Leberdysfunktion nach Halothan-Narkosen in diesem Anaesthetikum gesehen werden kann. Dies dürfte nicht zuletzt daran liegen, daß auch noch andere Kausalzusammenhänge bei einer postoperativen Leberschädigung in Betracht kommen. Da eine sichere Erkenntnis über die Lebertoxizität nur aufgrund intensiver Untersuchungen gefunden werden kann, soll zunächst erörtert werden, ob die bisherigen Untersuchungen den wesentlichen Beurteilungskriterien genügend Rechnung getragen haben, um die vorhandenen Theorien im Kern zu stützen.

Der Hauptansatzpunkt einer Kritik wird deshalb zunächst auf die Methodenwahl der Arbeiten beschränkt, weil sie das wesentliche Mittel ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu gewinnen. Denn gerade diesem methodischen Vorgehen der Untersuchungen begegnen erhebliche Bedenken.

1. Die Autoren, die Halothan für unschädlich halten,

stützen sich im wesentlichen auf die Ergebnisse von retrospektiven Studien, in denen über 10.000 Fälle überprüft werden. Obwohl hierbei keine klinischen, laborchemischen und histologischen Anzeigen einer Leberschädigung festgestellt wurden, die eine Halothantoxizität vermuten lassen, kann diesen Studien lediglich ein statistischer Beweiswert zugesprochen werden. Die gesammelten Daten sind meist spärlich und unzureichend, um daraus einen kausalen Zusammenhang zwischen Halothan und einer Leberstörung lesen zu können. Denn bei der retrospektiven Methode werden klinische, laborchemische und histologische Untersuchungen ausgewertet, die seinerzeit nicht darauf abzielten, eine Lebertoxizität von Halothan nachzuweisen.

Ebenso lassen die prospektiven Studien anderer Autoren keine sicheren Schlußfolgerungen zu, obwohl die Leberteste wie SGOT, SGPT, LDH, alk. Ph., Bilirubin, BSP-Retention, Total-Cholesterol, Cholesterol-Ester, Thymol-Trübung und Cephalin-Flockungstest keine Veränderungen zeigten. Sie wurden nämlich nur an einem geringen Patientengut (meist unter 100) vorgenommen, so daß man beinahe im Verhältnis zur Häufigkeit der vermuteten "Halothanhepatitis" von ausgewählten Personen sprechen und daher die Befunde als zufällig bezeichnen kann.

Aus denselben Gründen überzeugen die wenigen Berichte über Personen, die innerhalb eines kurzen Zeitraumes zahlreichen Halothananwendungen ausgesetzt wurden und dennoch, selbst bei vorgeschädigter Leber, keine Schädigung bzw. Progression der Schädigung auftrat, nicht von der Unschädlichkeit dieses Anaesthetikums.

Aussagekräftiger erscheinen dagegen die Ergebnisse von Forschungsarbeiten, in denen ausschließlich der Einfluß von Halothan auf menschliche Leberzellkulturen untersucht wurde. Man stellte fest, daß die histologischen Bilder dieser Präparate erst bei exzessiv hohen, mehr als anaesthetischen Halothankonzentrationen geringe reversible Schädigungen aufwiesen. Dabei muß aber bedacht werden, daß Halothan hier als einziger möglicherweise schädlicher Faktor in Frage kam, d.h. keine Operationsbedingungen vorlagen. Gerade unter diesen Bedingungen können Faktoren hinzutreten, durch die Halothan seine Wirkung negativ verändert, wie z.B. eine durch Halothan bedingte Hypoxie, Stoffwechselstörungen, eine Überempfindlichkeit des Patienten oder die Beeinflussung durch die Operation selbst. Daß der letztgenannte Faktor eine Rolle spielt, könnte man durch die Beobachtungen im Tierversuch von Jakab (107) belegen, die sich insoweit auch auf menschliche Verhältnisse übertragen liessen: Jakab

stellte nämlich fest, daß Halothanverabreichung allein keine Veränderungen der Leber hervorrief; sobald aber Halothan im Rahmen einer Operation angewandt wurde, erhöhte sich die BSP-Retention signifikant, so daß eine Schädigung der Leber nur unter diesen Bedingungen möglich erscheint.

Grundsätzliche Bedenken ergeben sich auch an den Berichten, in denen behauptet wird, daß Halothan, selbst bei vorgeschädigter Leber, eine günstige Wirkung hat. Denn die Autoren haben außer dem Umstand, daß sich nach einer Operation unter Halothan die pathologischen Leberwerte senkten, keine weiteren überzeugenden Argumente angeführt. Insofern wäre es auch gerechtfertigt, die Besserung der Werte darin begründet zu sehen, daß die Operation selbst eine Entlastung der Leber darstellt.

II. Ähnliche Kritik muß man an den methodischen Verfahrensweisen der Vertreter üben, die Halothan für leberschädigend halten.

1. Diejenigen, die Halothan für genauso leberschädigend wie andere Narkotika halten, mußten, da sie die Wirkungen der gebräuchlichen Narkotika

miteinander verglichen, darauf bedacht sein, genügend Fälle zu untersuchen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Obwohl die retrospektiven Studien diesen mengenmäßigen Anforderungen Rechnung tragen, stehen der Qualität und Verwendbarkeit der vorhandenen Daten aus oben genannten Gründen erhebliche Bedenken entgegen.

Die Versuchsanzahl der prospektiven Studien ist im Hinblick auf das seltene Vorkommen einer Leberstörung nach Halothan (1,02 : 10.000) zu klein bemessen, so daß bei Untersuchungen von z.B. 15, 30 oder 34 Fällen eventuelle Störungen nach Halothan oder anderen Anaesthetika "blind" unter den Patienten verteilt zu sein scheinen. Da sich außerdem die Autoren oft nur auf die laborchemischen Untersuchungen beschränken, können deswegen schon keine zuverlässigen Ergebnisse erwartet werden; insoweit müßten die Arbeiten zumindest durch histologische Auswertungen abgesichert werden. Eine hierfür notwendige Biopsie scheitert aber zumeist an der Mitarbeit der Untersuchten, da sie verständlicherweise, besonders bei kleineren Eingriffen, die Notwendigkeit mehrfacher vergleichender bioptischer Untersuchungen der Leber nicht einsehen.

2. Auf den ersten Blick überzeugungskräftiger als die oben erörterten Theorien ist die Meinung, Halothan sei nur bei vorgeschädigter Leber schädlich. Die Autoren stützen ihre Ansicht auf die Ergebnisse von Tierversuchen (53). Darin stellte man fest, daß sich nach Vorschädigung mit Allylalkohol das Ausmaß der Leberzellschädigung durch Halothanverabreichung um mehr als 150 % vergrößert. Andererseits zeigte sich auch ohne Vorschädigung mit Allylalkohol nach mehrfachen Halothananwendungen eine Zunahme der Schädigung. Diese letzte Beobachtung wird in der Weise interpretiert, daß die Leber durch wiederholte Halothaneinwirkungen vorgeschädigt bzw. zu einer "Stressleber" wird. Hierdurch versucht man im wesentlichen zu erklären, daß sich besonders nach mehrfachen Halothanexpositionen eine Leberschädigung zeigt. *

Die lipophilen Eigenschaften des Halothans vermögen diese Theorie zu unterstützen. Nachdem durch eine Vorschädigung eine pathologische Fettablagerung in der Leber vorliegt, kann es zu einer Anreicherung dieses Anaesthetikums kommen. Die dadurch vermehrt anfallenden Abbaustoffe könnten dann die Leberzelle über ihre Kapazität hinaus belasten und eine manifeste Schädigung bedingen.

Methodisch ergeben sich insoweit Bedenken, als es problematisch erscheint, die in den Tierversuchen beobachteten Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen, denn es wurde beim Menschen festgestellt, daß bei Operationen in einen Leberschaden hinein, unter der Halothannarkose sich keine Progression zeigte, wie sie aufgrund dieser Theorie auftreten müßte.

Sachlich stößt diese Meinung insoweit auf Bedenken, als es die Autoren versäumt haben, sich damit auseinander zusetzen, daß Leberfunktionsstörungen auch nach einmaliger Halothananwendung beobachtet wurden, ohne daß eine Vorschädigung der Leber vorlag.

3. Die oben angestellten Überlegungen zeigen, daß nicht ohne weiteres eine Unschädlichkeit von Halothan angenommen werden kann. Diese Tatsache reicht aber nicht aus, die Ansicht zu festigen, Halothan habe eine spezifische leberschädigende Wirkung. Denn auch an den Untersuchungsergebnissen, die dieser Theorie zugrunde liegen, ergeben sich Zweifel sowohl methodischer als auch sachlicher Art. Um diese aufzeigen zu können, ist es an dieser Stelle zunächst notwendig, die anderen Ursachen zu erörtern, die eine Leberschädigung nach einer Halothannarkose hervorrufen können.

Folgende Ursachen kommen in Betracht:

- a) Wirkung der Operation und Narkose selbst
- b) Verabreichung hepatotoxischer Medikamente vor, während oder nach der Operation
- c) Transfusionsfolgen
- d) Virushepatitis

zu a) Wirkung der Operation und Narkose selbst

Es ist bekannt, daß die Operation die Leberfunktion beeinträchtigen kann. Veränderungen von Leberbiopsien und Erhöhungen der BSP-Retention, die intraoperativ und postoperativ untersucht wurden, zeigen, daß nach Operationen, besonders im Bereich des Oberbauches, morphologische und funktionelle Zeichen einer Leberschädigung auftauchen (108). So wurden z.B. in postoperativ entnommenen Biopsien Abweichungen von den präoperativ entnommenen entdeckt, wie kapsuläre und subkapsuläre Entzündungen, herdartige Ansammlung von neutrophilen polynukleären Zellen um die Zentralvene des Lobulus und Nekrose von Leberzellen. Die BSP-Retention blieb über einige Tage erhöht. Diese Veränderungen, die unabhängig von der Art der Narkose auftreten, scheinen in einem direkten Verhältnis zur Operation zu stehen (108), bzw. ab-

hängig von Art und Typ der Operation zu sein (61).

Da Ausmaß der Beeinträchtigungen hängt dabei von der Lebervorgeschichte, dem Einfluß der Grundkrankheit auf die Leber und dem Ernährungszustand des Operierten ab (109).

Aus der Leberanamnese kann sich eine bestehende Vorschädigung ergeben, die durch eine bisher latent gebliebene Lebererkrankung, einen Diabetes mellitus, eine Hypertonie, eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder anderes hervorgerufen wurde. Ebenso muß bei 25 % der Magenoperationen und bei mehr als einem Drittel der Gallenwegsoperationen mit einer Vorschädigung gerechnet werden (43). Ungünstig wirkt sich auch die präoperative Fastenzeit aus, die den Ernährungszustand so verschlechtern kann, daß es durch Glykogen-, Ferment- und Struktureiweißmangel zu einer Schwächung der Leberfunktion kommt (109, 110). Im Zusammenspiel mit der Streßsituation der Operation und Narkose könnte es dann zur Manifestierung der Vorschädigung kommen. Direkte Manipulationen intraoperationem, an den Gallenwegen, Luxation der Leber (111) oder die Anwendung von breiten Leberhaken (112) werden auch als mögliche Gründe für postoperative Fermententgleisungen angegeben.

Möglich erscheint es auch, daß die Leberfunktion infolge gestörter Durchblutung beeinträchtigt wird, die sich aus einem Einfluß der Operation auf den Kreislauf ergibt, sei es in Form einer Hypotonie, Anämie, Schock oder Hypertonie (109). Eine daraus resultierende Hypoxie der Leber würde zunächst zu einer hypoxämisch-zentroazitären Verfettung führen, die, abhängig von der Dauer und besonders im Schock, in eine zentrale Läppchennekrose übergehen kann (113).

zu b) Verabreichung hepatotoxischer Medikamente vor, während oder nach der Operation

Wenn postoperative Leberfunktionsstörungen auftreten, muß auch an die Möglichkeit gedacht werden, daß sie durch Verabreichung hepatotoxischer Medikamente um den Operationstermin verursacht werden können. Diese arzneimittelbedingten Schädigungen der Leber werden aufgrund der jeweiligen verursachenden Mittel und der sich daraus ergebenden histologischen Bilder wie folgt eingeteilt (114 - 117):

α) Giftschaden, z.B. durch Tetrachlorkohlenstoff; diffuse kleintropfige bis gemischttropfige Verfettung

β) unkomplizierte Cholestase; z.B. durch anabole Steroide, Gallekontrastmittel;

zentroazinär massenhaft Gallethromben ohne entzündliche Reaktion

γ) nicht spezifische Drogenhepatitis mit oder ohne Cholestase, z.B. durch Chlorpromazin, Sulfonylharnstoffe, Phenothiazine, Sulfonamide, Hormone, Antibiotika, Tuberkulostatika, Thyreostatika; Schädigung der Leberzellen mit entzündlicher Reaktion mit oder ohne Zeichen einer Cholestase

δ) Virushepatitis-ähnliche Reaktion, z.B. durch Iproniazid, andere Narkotika, Phenylbutazon; zelluläre Infiltration in den periportalen Feldern, disseminierte Lebernekrosen, Wucherung der Kupffer-Sternzellen, Unversehrtheit des RES

ε) Drogen-induzierte Steatosis, z.B. durch Tetracycline:

ausgeprägte grobtropfige Fettansammlung in den Hepatozyten, in späteren Stadien mit entzündlichem Infiltrat, Nekrose, periportale Bindegewebsvermehrung

ζ) reaktive Hepatitis zusammen mit Drogen-induziertem Schaden von anderen Organen;

Histologischer Befund der Leber siehe Punkt δ).

zu c) Transfusionsfolgen

Eine weitere mögliche Beeinträchtigung der Leberfunktion kann auch auf einem Transfusionszwischenfall beruhen. Ursächlich hierfür kann einerseits eine ABO- oder Rh/rh-Inkompatibilität sein, die, verzögert oder akut ablaufend, einen hämolytischen Ikterus bewirken kann. Andererseits ist auch bei Transfusionen gruppengleichen Blutes durch vermehrten Zerfall von Erythrozyten eine Leberschädigung eventuell zu erwarten.

zu d) Virushepatitis

Besonderes Augenmerk muß auf eine Schädigung durch eine Virushepatitis gelegt werden. Einerseits kann die Operation in die Inkubationszeit einer solchen fallen, andererseits kann der Virus auf dem Wege einer Transfusion oder innerhalb des Eingriffes übertragen werden. Der Wahrscheinlichkeit nach treten bei 20 Millionen Operationen 120 Fälle von epidemischer Hepatitis in den ersten zehn postoperativen Tagen auf (68). Da aber andererseits ca. 20-40 Fälle von infektiöser Hepatitis auf 100.000 Personen pro Jahr entfallen und Halothan bei 20 Millionen Operationen im Jahr angewandt wird, müßte man bei 4.000 dieser Patienten eine Virushepatitis erwarten (118).

Diese vier Ursachen müssen bei der Beurteilung des Problems, ob Halothan eine lebertoxische Wirkung hat, maßgeblich in die Betrachtung einbezogen werden. Denn eine Schädigung durch Halothan kann nur dann als bewiesen angesehen werden, wenn bei Untersuchungen diese vier Ursachen entweder von vornherein ausgeschlossen werden oder wenn von ihnen typische klinische, laborchemische und histologische Befunde bekannt sind, durch die sie jederzeit von den Erscheinungen einer "Halothanhepatitis" unterschieden werden können.

Die Frage ist nun, ob die Autoren diese Anforderungen genügend berücksichtigt haben. In ihren Berichten machen sie aber oft keine bzw. nur wenige Angaben darüber, ob und welche Faktoren möglicherweise neben Halothan als Ursachen für eine postoperative Hepatitis vorgelegt haben könnten.

So hätten sie z.B., wenn weder hepatotoxische Medikamente verabreicht noch Bluttransfusionen gegeben wurden, generell eine Schädigung durch diese Faktoren ausschließen können, um dadurch ihre Theorie über die Schädlichkeit dieses Anaesthetikums zu erhärten.

Ebenso wäre es mit einer genauesten Narkoseüberwachung

weitgehend möglich, Schädigungen durch operations- oder narkosebedingte Kreislaufstörungen zu vermeiden, damit die Leber möglichst nur den Wirkungen des Halothans ausgesetzt ist.

Eine Ausnahme bilden die Bauchoperationen, bei denen ein operationstechnisch bedingter direkter Angriff auf die Leber schwer zu umgehen ist. Ebenso wenig kann eine Infektion mit einer Virushepatitis vor, während oder nach der Operation ausgeschaltet werden.

Wenn aber diese Ursachen von den Forschern nicht eindeutig ausgeschlossen wurden oder ausgeschlossen werden konnten, wäre es zumindest erforderlich gewesen, zwischen den Erscheinungsbildern der einzelnen Schädigungen zu differenzieren.

Eine Differenzierung ließe sich hauptsächlich an Hand des histologischen Befundes durchführen, da hinsichtlich der klinischen und laborchemischen Befunde nur geringe bzw. keine Unterschiede feststellbar sind. So treten z.B. im Fall der nicht spezifischen Drogenhepatitis und der Virushepatitis ähnlichen Reaktion, nach Arzneimittelverabreichung ähnliche Befunde wie bei der "Halothanhepatitis" auf, wie Gelenkschmerzen, Exantheme

und Eosinophilie.

Laborchemisch ließe sich nur eine arzneimittelbedingte Cholestase bestimmen, da hier im Gegensatz zu den Beobachtungen bei der "Halothanhepatitis" SGOT und SGPT nur gering erhöht sind, während die alkalische Phosphatase und das Cholesterin stark ansteigen (119).

Außerdem ließe sich noch eine Schädigung durch eine Transfusionsreaktion laborchemisch diagnostizieren, da hierbei das indirekte Bilirubin und die Retikulozyten stark erhöht sind; hinzu tritt ein ausgeprägter Hämoglobinmangel und eine Hämoglobinurie (120).

Selbst bei den histologischen Untersuchungen ergeben sich Schwierigkeiten. Vergleicht man nämlich die oben erwähnten histologischen Bilder mit denen die einer "Halothanhepatitis" zugeschrieben werden, sind gut nachweisbare Unterschiede nur in wenigen Fällen möglich.

Die durch die Operation bedingten Veränderungen der histologischen Leberpräparate zeigen ebenso wie die Veränderungen bei der "Halothanhepatitis" eine entzündliche Reaktion. Da diese entzündliche Reaktion aber hier kapsulär bzw. subkapsulär liegt und außerdem neutrophile polynukleäre Zellen aufweist, ließe sich eine

Unterscheidung durchführen, die aber, wenn eine Nekrose hinzu kommt, nur noch schwer möglich ist.

Ferner kann eine Schädigung der Leber durch eine operationsbedingte Hypoxie nur anfänglich, solange nur eine zentroazinäre Verfettung vorliegt, erkannt werden. Sobald aber die fettige Infiltration in eine Nekrose übergeht, fällt auch in diesem Fall eine Bestimmung des verursachenden Faktors nicht mehr leicht.

Eine Durchsicht der einzelnen arzneimittelbedingten histologischen Veränderungen liefert nur dann genaue Unterscheidungsmerkmale, wenn die Schädigung hauptsächlich in einer Verfettung oder cholestatischen Veränderung besteht. Wenn aber zusätzlich eine entzündliche Reaktion und in fortgeschrittenem Stadium eine Nekrose beobachtet wird, läßt sich eine histologische Abweichung nicht mehr exakt nachweisen.

Um genauere Unterscheidungskriterien zu erhalten, müßte man versuchen, im ultrastrukturellen Bereich Besonderheiten der Schädigungen herauszuarbeiten. Dies wurde in den Arbeiten über die "Halothanhepatitis" nur zur Differenzialdiagnose zwischen der Virushepatitis und der auf Halothan zurückgeführten Hepatitis angestrengt. Denn auch hier sind im Lichtmikroskop kaum Unterschiede

nachzuweisen, da in beiden Fällen hepatozellulärer Schaden mit entzündlicher Reaktion auftritt. Mit Hilfe des Elektronenmikroskopes dagegen konnten im ultrastrukturellen Bereich einige Unterschiede gesehen werden (56-58). Es zeigen sich mitochondriale Abnormalitäten, die bei der Virushepatitis nicht zu finden sind; so weisen die Mitochondrien einen segmentalen Verlust der Außenmembran und Faltung der Innenmembran auf, während sie bei der Virushepatitis anschwellen. Das endoplasmatische Retikulum, das bei der Virushepatitis fragmentiert ist, bleibt intakt oder ist nur gering erweitert. Ebenfalls sind die Kupffer-Stern-Zellen unbeschädigt. Ein weiteres Charakteristikum der Virushepatitis, der fokale zytoplasmatische Abbau in den Hepatozyten, der einen Anstieg der Lysosomen und Mikrokörper zur Folge hat, konnte bei der "Halothanhepatitis" ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Dieses histologische Ergebnis läßt sich außerdem einerseits durch das Auffinden von AuAG bei der Serum- und infektiösen Hepatitis und andererseits durch den Nachweis antimitochondrialer Antikörper und Lymphozytentransformation bei der sogenannten "Halothanhepatitis" absichern. Dennoch stellen diese Methoden keine sicheren Beweise dar, weil das AuAG, das keine Unterschiede zwischen den Formen der Virushepatitis zuläßt (121),

auch bei anderen Erkrankungen nachgewiesen werden konnte. So fand man es bei chronisch persistierender und chronisch aktiver Hepatitis, bei Leukämie, Down-Syndrom und Morbus Hodgkin. Auch die Tatsache, daß es in einem relativ hohen Prozentsatz von 0,1-0,83 % bei Gesunden und bei Erkrankten nur vorrübergehend anzutreffen ist (121), läßt die Ungenauigkeit dieses diagnostischen Mittels erkennen.

Auch die Lymphozytentransformation und der Nachweis antimitochondrialer Antikörper bei der "Halothanhepatitis" sind als diagnostische Merkmale nur bedingt verwendbar, da sie ebenfalls nur vorrübergehend zu ermitteln sind (60). Die antimitochondrialen Antikörper, die zunächst als sicheres Beweismittel für eine "Halothanhepatitis" angesehen wurden (56, 84), konnten außerdem auch im Serum von Patienten mit primär biliärer Zirrhose, chronisch aktiver Hepatitis, nach hepatotoxischen Medikamenten wie Chlorpromazin und Chlordiazepoxide und sogar nach Virushepatitis entdeckt werden (21, 122).

Rückblickend auf diese Differenzierungen könnte man ausgehend von den Unterschieden zwischen der Virushepatitis und der "Halothanhepatitis", eine eigenständige Erkrankung nach Halothananwendung vermuten.

Neben diesen vorher angeführten mangelnden Differenzierungen zwischen den anderen möglichen Ursachen für postoperativen Leberschaden nach Halothananwendung muß auch die retro- und prospektive Arbeitsmethode angegriffen werden, die die gleichen Fehler aufweist, die schon oben bei den Meinungen I und II erörtert wurden.

Denn in den retrospektiven Studien sind die präoperativen Untersuchungen oft so ungenügend, daß eine Vorschädigung der Leber im Nachhinein nicht ausgeschlossen werden kann. Daher können die Leberfunktionsstörungen und Parenchymschäden im histologischen Bild auch auf diesen übersehenen Vorschädigungen beruhen.

Obwohl in den prospektiven Studien diese Vorschädigungen weitgehend ausgeschlossen werden können, haben sich die Autoren leider meistens nur auf einzelne Leberteste beschränkt, die dann insoweit verfälscht sein können, als z.B. die Erhöhung der SGOT und der LDH durch Gewebsautolyse welcher Art auch immer ausgelöst sein kann. Ebenso vermag durch die Operation zerstörtes Muskelgewebe eine Erhöhung des SGOT-Spiegels hervorrufen. Auch die Bilirubinkonzentration im Blut reagiert häufig recht unempfindlich auf einen Leberparenchymschaden, so daß z.B. ein negativer Befund eine Schädigung nicht ausschließen kann (89).

Aber ebenso wie das methodische Vorgehen Zweifel hervorruft, scheint die Theorie über die spezifische Schädlichkeit von Halothan sachlich nicht widerspruchsfrei zu sein. Denn so steht der Ansicht, daß das "ungeklärte Fieber" für die "Halothanhepatitis" typisch sei, die Tatsache entgegen, daß Fieberfälle nach Operationen in ca. 55 % ungeklärt bleiben, d.h. in einem im Verhältnis zur Häufigkeit der "Halothanhepatitis" viel zu hohen Prozentsatz (123). Ebenso kann der Ikterus und die weiteren Symptome durch andere Ursachen hervorgerufen werden, wie z.B. durch die vier vorhergenannten Ursachen, so daß sich die Theorie des typischen Krankheitsbildes nicht unbedingt halten läßt.

Dagegen erscheinen die Provokationsteste das einzige aussagekräftige Beweismittel für eine Schädigung durch Halothan zu sein. Hierin wurden Anaesthesisten, bei denen man eine durch Halothan hervorgerufene Leberschädigung vermutete, kleinste Mengen des Anaesthetikums verabreicht. Danach ergab sich eine Verschlechterung der Leberfunktionsteste und der klinischen Befunde.

Diese Untersuchungen haben aber bisher nicht in ausreichendem Maße stattgefunden, um eine Halothantoxizität dadurch wirklich bestätigt zu sehen.

B. Da die Erörterung der Meinung über die Schädlichkeit von Halothan eine Toxizität des Anaesthetikums auch nicht als erwiesen herausstellt, soll im folgenden dazu Stellung genommen werden, ob vielleicht die oben erwähnten Pathomechanismen so einleuchtend sind, daß auch ohne praktische Bestätigung eine Lebertoxizität vermutet werden kann.

Wie oben bereits erwähnt, ist eine direkte Toxizität des Halothans oder eines seiner Metaboliten nicht gegeben, da das Narkotikum nicht den Kriterien einer direkt-toxischen Substanz entspricht (s.S. 16). Laborchemisch wird dieses Ergebnis auch durch die Versuchsergebnisse von Brohult (49) und Beckmann (48) gestützt. Sie konnten nämlich nach Halothanexposition erst am 4. und 7. Tag danach eine OCT-Erhöhung feststellen, obwohl es nach Verabreichung von direkt-toxischen Mitteln normalerweise schon am ersten Tag danach zu einem Anstieg der OCT im Blut kommt.

Auch in histologischer Sicht ergeben sich Unterschiede, da nach direkt-toxischen Substanzen meist eine fettige Degeneration neben einer Nekrose bei höheren Dosen vorherrscht (94), während nach Halothanexposition meist eine massive Nekrose und nur selten eine Verfettung anzutreffen sind. Deshalb ist es

wahrscheinlich, daß es sich hier nicht um eine direkt-toxisch wirkende Substanz handelt.

Da die Symptome der sogenannten "Halothanhepatitis" eher denen einer indirekt-toxischen Substanz entsprechen (s.S. 16), kann eine Beeinflussung der Leber auf diesem Wege vermutet werden.

Nimmt man eine Schädigung durch eine indirekte Toxizität an, die durch Eingreifen des Halothans in den normalen Stoffwechsel des Organismus zustande kommt, muß zunächst geklärt werden, ob es sich beim Abbau von Halothan um eine Entgiftungsreaktion handelt oder ob es zur Bildung von toxischen Substanzen kommt. Da die Hauptmetaboliten TFA und TFAET ungiftig sind (22, 124) und auch von den anderen Abbauprodukten keine Toxizität bekannt ist, kann ein Abbau im Sinne einer Detoxifikation angenommen werden (14, 19). Es darf aber nicht übersehen werden, daß beim Halothanabbau möglicherweise atypische, eventuell toxische Metaboliten gebildet werden, deren Vorkommen bisher nur vermutet wird. Ein Abbau von Halothan im Sinne einer Detoxifikation schließt aber nicht die Möglichkeit aus, daß die Abbauprodukte eine Überempfindlichkeitsreaktion hervorrufen.

Eine Schädigung durch Beeinflussung des Stoffwechsels kann aber insoweit möglich sein, als unter bestimmten Bedingungen, d.h. durch genetische oder erworbene Anomalien die Fermentaktivitäten der Leber gestört sind und infolgedessen der Halothanabbau beeinträchtigt wird, da es zur Konkurrenz mit körpereigenen Stoffen um den Abbauweg kommen kann.

Eine Hemmung oder Stimulierung des Enzymsystems ist auch durch andere Agentien möglich; bei einem gesteigerten Halothanabbau könnten z.B. die vermehrt intrazellulär gebildeten Mengen von Chlorid, Bromid und TFA die Leberzelle belasten (15).

Aber es muß ferner berücksichtigt werden, daß Halothan seinerseits eine Enzyminduktion, d.h. Aufhebung des genetisch vorgebildeten Ablaufes, bewirken kann (125). Auf diese Weise kann der Abbau anderer Medikamente so beeinflußt werden, daß auch dadurch eine Schädigung bedingt sein kann (125).

Da aber der Abbau von Halothan noch nicht vollständig geklärt ist, reicht dies nicht aus, um auf diesem Wege eine Halothantoxizität als wahrscheinlich anzunehmen.

Denkbar wäre ferner, daß eine unter Halothan entstehende

Hypoxie der Leber eine indirekte Schädigung hervorruft. Dafür spricht, daß nach Halothan eine eindeutige Verringerung der Leberdurchblutung bis zu 25 % (98, 99) und ein Abfall der Sauerstoffwerte im portalen Blut (10, 100) festgestellt wurden. Allein dieser Umstand vermag noch nicht die These einer spezifischen Leberschädlichkeit von Halothan zu bekräftigen. Denn bei diesen Versuchen stellte sich ebenfalls ein Absinken der Leberdurchblutung nach anderen Narkosearten ein; so sank die Durchblutung während der Presurennarkose um 23 % und während der Neuroleptanalgesie sogar um 50 % (99). Eine hyperplastische Lebervergrößerung nach Halothan, die zu einem Mißverhältnis zwischen Gewebe und Durchblutungsraum führt, konnte ebenfalls nach anderen Narkotika wie Phenobarbital und Thiopental festgestellt werden (101, 103). Deshalb läßt sich hier insoweit nur der Schluß ziehen, daß die durch Halothan hervorgerufene Hypoxie in ihrem Ausmaß den Wirkungen der anderen Anaesthetika gleicht, d.h. keine spezifische Halothanschädlichkeit vorzeichnet. Gegen eine Schädigung der Leber durch eine Hypoxie spricht auch der histologische Befund, der bei der "Halothanhepatitis" keine zentroazinäre-hypoxämische Verfettung aufweist, wie es bei einem Sauerstoffmangel der Leber erwartet werden müßte.

Auch auf laborchemischem Wege läßt sich eine hypoxische Schädigung abweisen. Wäre Halothan nämlich über einen Einfluß auf die Leberdurchblutung schädlich, müßte sich ein sofortiger Anstieg der OCT im Blut ergeben. Beckmann und Brohult (48, 49) konnten aber erst am 4. und 7. Tag nach der Narkose eine Erhöhung dieser Transferase feststellen.

Inwieweit kann nun eine Leberschädigung durch Halothan auf einer Überempfindlichkeit gegenüber diesem Mittel oder einem seiner Metaboliten beruhen? Für einen solchen Pathomechanismus sprechen folgende Faktoren:

1. Seltenes Vorkommen der Leberstörung
2. Bevorzugtes Auftreten der "Erkrankung" nach mehrfachen Anwendungen
3. Proportional zur Anwendungszahl nimmt die Latenzzeit ab und der Schweregrad der "Erkrankung" zu
4. Eine Dosisabhängigkeit konnte nicht festgestellt werden
5. Halothangaben in nicht-anaesthetischen Mengen riefen bei Patienten, die nach vielen kleinen Halothanmengen eine Leberdysfunktion entwickelten, einen erneuten Ausbruch der "Erkrankung" hervor.
6. Neben "ungeklärtem Fieber" wurden periphere Eosinophilie, Arthralgie und Exanthem beobachtet.

7. Nachweis antimitochondrialer Antikörper und Lymphozytentransformation.

Eine Anamnese mit allergischer Rhinitis, Asthma und Heufieber (57, 59, 86) und eine Granulombildung in der Leber, die oft die Äußerung einer Überempfindlichkeitsreaktion ist (56, 126), deuten ebenfalls auf einen allergischen Mechanismus hin.

Zu fragen ist aber, ob die nach einer Halothannarkose beobachteten Zeichen den Kriterien einer Substanz entsprechen, die eine allergische Reaktion hervorruft. Dafür müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein (nach Davies (127)):

1. Die Droge oder einer seiner Metaboliten müssen Bindungen mit Proteinen oder Gewebestrukturen eingehen
2. Die Droge oder chemisch verwandte Stoffe müssen vorher gegeben worden sein
3. Die Allergie ist gewöhnlich lang anhaltend
4. Die Symptome entsprechen denen von anerkannter Allergie
5. Hautteste oder ein in-vitro-Test sind positiv

Beim Vergleich dieser Kriterien mit den Beobachtungen bei einer "Halothanhepatitis" läßt sich folgendes sagen:

zu 1) Um als Antigen wirken zu können, müßte Halothan oder einer seiner Metaboliten eine Verbindung mit Proteinen oder Gewebestrukturen eingehen. Zwar wird von Davies ein solcher Grad an Reaktivität abgelehnt, doch konnte in elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Leberpräparaten einer "Halothanhepatitis" beobachtet werden, daß eine enge Verbindung von mononukleären Zellen, die denen ähnlich sind, wie sie bei zellvermittelter Sensibilisierung angetroffen werden, und Hepatozyten besteht (57). Daher wird vermutet, daß Halothan oder einer seiner Metaboliten mit Teilen der Leberzelle einen Komplex eingehen und auf diesem Wege über Bildung spezifischer Immunzellen (mononukleäre Zellen) zu einer verzögerten (zellvermittelten) Allergie führt (57). Die Veränderungen an den Lebermitochondrien (56-58) könnten ebenfalls auf eine Verbindung des Anaesthetikums mit diesen Zellorganellen schließen lassen, wodurch eine immunologische Reaktion auftreten kann (84).

Infolge dieser Beobachtungen dürften die Forderungen zu Punkt 1) wohl als erfüllt betrachtet werden.

zu 2) Dem Postulat, daß die Droge schon einmal vorher

gegeben sein muß, wird dann Rechnung getragen, wenn die Zeichen einer Leberstörung nach zwei- oder mehrfachen Halothanexpositionen auftreten. Zeigt sich aber die Leberdysfunktion schon nach erster Anwendung des Anaesthetikums, spricht dies noch nicht gegen eine immunologische Reaktion. Denn die Überempfindlichkeit könnte dann einerseits durch eine Kreuzempfindlichkeit bedingt sein, die andere halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Haushaltsreiniger hervorgerufen haben (60) oder es könnte sich andererseits auch um eine angeborene Überempfindlichkeit (Idiosynkrasie) handeln (105).

zu 3) Dem Kriterium, daß eine Allergie gewöhnlich lang anhaltend ist, stehen die Beobachtungen entgegen, daß, obwohl nach der ersten Halothananaesthesie Leberstörungen auftauchten, nach einer zweiten Narkose mit diesem Mittel keine Veränderungen des Leberbefundes festgestellt wurden (44, 49). Diese Tatsache kann aber nur dann einen allergischen Pathomechanismus widerlegen, wenn glaubhaft nachgewiesen werden kann, daß außer Halothan kein anderer Faktor für die erste Leberstörung ursächlich gewesen sein kann.

zu 4) Nach Davies kann abgelehnt werden, daß die Symptome denen von anerkannter Allergie entsprechen, da es seiner Meinung nach keine Allergie einem exogenen Allergen gegenüber gibt, "wobei die Leber das ausschließliche Organ der allergischen Manifestation" ist. Hier müßte aber bedacht werden, inwieweit die Symptome wie Arthralgie, Exantheme und Eosinophilie auch an anderer Stelle eine allergische Manifestation vermuten lassen.

zu 5) Zwar wurden bisher zwei Teste - Nachweis von anti-mitochondrialen Antikörper und Lymphozytentransformation - dazu verwandt, die Verwicklung eines allergischen Mechanismus in die sogenannte "Halothanhepatitis" festzustellen, aber einen Nachweis für eine Halothanallergie stellen sie nicht dar. Diesen Nachweis einer Überempfindlichkeit gegenüber Halothan könnte eher durch einen Provokationstest erbracht werden (s.S. 40)

Bei der Verwendung der Teste muß, wie oben schon erwähnt, nochmals darauf hingewiesen werden, daß die antimitochondrialen Antikörper auch bei anderen Krankheiten gefunden wurden und daher nicht als typisches Zeichen für die "Halothanhepatitis" gewertet werden können.

Auch die Lymphozytentransformation nach Halothan, die auf eine zellvermittelte Immunreaktion hinweist, läßt sich nicht recht als Nachweis benutzen. Es kommt nämlich in vitro unter der Einwirkung von anaesthetischen Mengen von Halothan zu einer Hemmung der Phytohämagglutinin-induzierten Lymphozytentransformation (128, 129); das bedeutet, daß Halothan eine hemmende Wirkung auf die Lymphozyten ausübt. Diese immunsuppressive Eigenschaft des Halothans wird auch durch die Beobachtung im Tierversuch bestätigt, daß die Lymphozyten unter diesem Narkotikum so sehr beeinträchtigt werden, daß es ihren Zelltod bedeutete (130).

Diese Immunsuppression würde auch die Behauptung von Davies (128) erklären, daß es sich bei der beobachteten Lymphozytentransformation während einer "Halothanhepatitis" um "eine Überkompensation für die vorher depressive Wirkung der Anaesthesie auf die Lymphozytentransformation durch nicht spezifische Stimulantien" handelt.

Somit hat die Erörterung der möglichen Pathomechanismen, aufgrund deren eine Schädlichkeit des Anaesthetikums Halothan erklärt werden könnte, gezeigt, daß auch hier keine klaren Aussagen möglich sind. Denn die Beeinträchtigung der Leberfunktion durch eine Halothan-bedingte

Hypoxie ist unwahrscheinlich, während die Beeinflussung durch Eingreifen des Halothans in den normalen Stoffwechsel des Organismus nach bisherigen Kenntnisstand, genauso wie der Ablauf eines allergischen Mechanismus, nur vermutet werden darf.

C. SCHLUßFOLGERUNG

Die Arbeit versuchte darzustellen, daß beim jetzigen Stand der Forschung eine Ursächlichkeit von Halothan für Leberfunktionsstörungen noch nicht sicher angenommen werden kann. Es ergeben sich nämlich begründete Zweifel an den Theorien über die Unschädlichkeit als auch über die Schädlichkeit dieses Anaesthetikums.

Dennoch lassen die positiven Provokationsteste vermuten, daß Halothan bei der Erzeugung einer Leberschädigung eine Rolle spielt. Da diese Teste die Verwicklung eines allergischen Mechanismus andeuten, könnte für die Schädigung eine Überempfindlichkeitsreaktion als Pathomechanismus angenommen werden, der auch nach den anderen Beobachtungen noch am wahrscheinlichsten ist.

Doch um hier sichere Aussagen machen zu können, müßte noch einmal in umfangreichen, genauen klinischen, laborchemischen und histologischen Untersuchungen die Schädlichkeit von Halothan festgestellt werden. Nach den obigen Darlegungen müßten in einer solchen Studie folgende Kriterien beachtet werden:

1. Um sämtliche Untersuchungsmöglichkeiten auszuschöpfen, müßte mit der prospektiven Methode gearbeitet werden.

2. Es müßte eine sehr große Anzahl von Patienten untersucht werden, um statistisch signifikante Aussagen machen zu können und genügend große Gruppen zum Vergleich mit anderen Anaesthetika zu erhalten.
3. Es sollten einerseits Patienten mit einer gesunden Leber überprüft werden, damit die Einwirkung des Halothans auf eine gesunde Leber studiert werden kann. Andererseits müßten aber auch Patienten mit Leberschaden in die Studie miteinbezogen werden, um die Auswirkungen von Halothan auf eine schon vorgeschädigte Leber beobachten zu können.
4. In das Programm müßten Operationen an den verschiedensten Organen aufgenommen werden, um eventuelle unterschiedliche Reaktionen der Leber feststellen zu können.
5. Man müßte die Faktoren vermeiden, die ebenfalls eine Schädigung der Leber bedingen.
6. Wenn Punkt 5 nicht durchführbar ist, sollten Kriterien gesucht werden, durch die eine Unterscheidung der einzelnen Schädigungen möglich ist, sei es auf klinischer, laborchemischer (wie z.B. Nachweis von AuAG, Lymphozytentransformation, antimitochondrialen

Antikörpern) oder histologischer Basis.

7. Die klinischen, laborchemischen und histologischen Untersuchungen sollten präoperativ und bis etwa drei Wochen nach der Operation in drei- bis viertägigen Abständen durchgeführt und aufgezeichnet werden, um mögliche kurzfristige Veränderungen nicht zu übersehen.
8. Folgendes breite Spektrum von Laboruntersuchungen müßte berücksichtigt werden:
Blutbild, Differentialblutbild, Elektrophorese, SGOT, SGPT, Bilirubin, LDH, OCT, ICD, BSP-Retention, alkalische Phosphatase, Cholesterin, Serum-Cholesterase-Aktivität, Total-Serum-Cholesterol und Gerinnungsfaktoren.
9. Es müßten mehrere vergleichende prä- und postoperative bioptische Untersuchungen der Leber angestellt werden. Bei der Auswertung sowohl des bioptischen als auch des autoptischen Lebermaterials dürfte dem untersuchenden Pathologen das verwandte Anaesthetikum nicht bekannt sein, damit das Ergebnis nicht durch seine Voreingenommenheit verfälscht wird.
10. Bei einem Patienten, der eine Leberfunktionsstörung nach Halothananwendung zeigt, sollte ein Provokationstest durchgeführt werden, um so eine mögliche

individuelle Schädlichkeit von Halothan zu beweisen.

Aufgrund dieser Kriterien wird sichtbar, daß Studien, die diesen Anforderungen nicht genügen, von vornherein zur Lösung der Frage von Leberschäden nach Halothan-narkosen nur wenig beizutragen vermögen.

Abkürzungen

AuAg	=	Australia-Antigen
BSP-Retention	=	Bromsulphalein-Retention
ICD	=	Isocitratdehydrogenase
LDH	=	Lactatdehydrogenase
OCT	=	Ornithincarbonyltransferase
SGOT	=	Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
SGPT	=	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
TFA	=	Trifluoressigsäure
TFAET	=	Trifluorazethyläthanolamid
TFaldehyd	=	Trifluorazetaldehyd
TFE	=	Trifluoräthanol

D ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Basisinformation über die pharmakologischen und klinischen Wirkungen des Narkotikums Halothan und über dessen Abbau im Stoffwechsel des Organismus stellt die Arbeit die in der Weltliteratur vertretenen Meinungen über die Leberschädlichkeit von Halothannarkosen dar.

Dabei konnte in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- 1) Halothan wird für leberunschädlich gehalten, weil keine Zeichen von Leberdysfunktion gefunden werden konnten, die unmittelbar durch Halothan verursacht werden. Vereinzelt wird sogar eine günstige Wirkung von Halothan auf die Leberfunktion vermutet.
- 2) Nach gegensätzlicher Auffassung ist Halothan leberschädlich; hierbei wird unterschieden,
 - a. ob Halothan genauso leberschädlich wie andere Narkotika ist,
 - b. ob Halothan nur dann die Leber schädigt, wenn das Organ schon vorgeschädigt ist,
 - c. ob Halothan spezifisch leberschädigend ist, d.h. als eine indirekt toxische Substanz die sogenannte "Halothanhepatitis" erzeugt, sei es durch Beeinflussung von Seiten des Stoffwechsels oder sei es durch Hervorrufen einer Hypoxie oder einer allergischen Reaktion in der Leber.

Die genannten Ansichten beruhen einerseits auf pro- und retrospektiven Patienten-Studien, andererseits auf Versuchen an Tieren und Zellkulturen.

Da jedoch der methodischen Durchführung dieser Arbeiten begründete Kritik entgegengebracht werden kann, muß an deren Aussagekraft und damit an den Urteilen über die Leberschädlichkeit von Halothan gezweifelt werden.

Aber auch bei Annahme einer Leberschädlichkeit von Halothan erscheint von den denkbaren Pathomechanismen, wie

a. Schädigung durch Beeinflussung des Stoffwechsels

b. Schädigung durch eine unter Halothan entstandene Hypoxie in der Leber

c. Schädigung durch eine Überempfindlichkeitsreaktion, am ehesten eine Schädigung über einen allergischen Mechanismus möglich, wenn auch nur wenige Beobachtungen daraufhindeuten.

So läßt sich überblickend schließen, daß ausgehend vom jetzigen Stand der Forschung noch nichts Endgültiges über eine Ursächlichkeit von Halothan für Leberfunktionsstörungen gesagt werden kann.

E LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Summary of the National Halothane Study
J.A.M.A. 197 (1966), 775-788
- 2) Burns, T.H.S., Mushin, W.W. u.a.
Clinical Investigations of Fluothane
Brit.Med.J. 31 (1957), 483-488
- 3) Burnap, T.K., S.J. Galla, L.D. Vandam
Anaesthetic, Circulatory and Respiratory Effects
of Fluothane
Anesthesiology 19 (1958), 307-320
- 4) Stephen, C.R. u.a.
Clinical Experience with Fluothane - 1.400 Cases
Anesthesiology 19 (1958), 197-207
- 5) Abajian, J., E.H. Brazell u.a.
Experience with Halothane ("Fluothane") in more
than Five Thousand Cases
J.A.M.A. 171 (1959), 535-540
- 6) Carson, J.S. u.a.
Clinical Experiences with Fluothane
Ann. of Surg. 149 (1959), 100-106
- 7) Johnstone, M.
Halothane, The First Five Years

Anesthesiology 22 (1961), 591

- 8) Kuschinsky, G., H. Lüllmann

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Stuttgart
1970, S. 152

- 9) Gostomzyk, J.G.

Gaschromatographische Untersuchungen zur Anflutung
und Elimination von Halothan und Penthrane
Zeitschr. f. Prakt. Anaesthesie, Wiederbelebung
und Intensivtherapie, 7 (1972), 244-249

- 10) Cohen, E.N., H. Hood

Application of Low-Temperature Autoradiography to
Studies of the Uptake and Metabolism of Volatile
Anesthetics in the Mouse
Anesthesiology, 31 (1969), 553-559

- 11) Bardua, R.

Halothan als Kurzsnarkotikum bei ambulant durchge-
führten Operationen ungeeignet
Med. Tribune 35 (1971), 22

- 12) Clinicopathologic Conference

Massive Hepatic Necrosis Following Multiple Ex-
posure to Halothane
Amer. J. Med., 45 (1968), 589-600

- 13) Gattiker, R. u.a.

Herzzeitvolumen und Sauerstoffwerte ($p\text{CO}_2$ und Sättigung) im Lebervenenblut bei Halothananaesthesia
Der Anaesthesist, 15 (1966), 151-154

- 14) Stier, A.

Der Stoffwechsel des Halothans und seine pharmakologisch-toxologische Bedeutung
Habil.-Schrift, Würzburg 1965

- 15) Stier, A., Alter, H.

Stoffwechselprodukte des Halothans im Urin
Der Anaesthesist, 15 (1966), 154-155

- 16) Blake, D. u.a.

Qualitative Analysis of Halothane Metabolites in Man
Anesthesiology 36 (1972), 152-154

- 17) Rehder, K. u.a.

Halothane Biotransformation in Man
Anesthesiology 28 (1967), 711-715

- 18) Stier, A.H. Alter, K. Rehder

Urinary Excretion of Bromide in Halothane Anesthesia
Anesth. Analg. 43 (1964), 723-728

- 19) van Dyke, R., M. Chenoweth
Metabolism of Volatile Anesthetics
Anesthesiology 26 (1965), 348-357
- 20) Cohen, E.N.
Metabolism of Volatile Anesthetics
Anesthesiology 35 (1971), 193-202
- 21) Winrow (1971) zitiert aus Nr.22)
- 22) Simpson, B.R., L. Strunin u. a.
Halothan-Hepatitis - Fact or Fallacy ? aus
Section of Anesthetics
Proc. Roy. Soc. Med. 66 (1973), 55-63
- 23) Stier, A.
The Biotransformation of Halothane
Anesthesiology 29 (1968), 388-390
- 24) Topham, J., S. Langshaw
Studies with Halothane: I The Distribution and
Excretion of Halothane Metabolites in Animals
Anesthesiology 37 (1972), 311-323
- 25) Stier, A., I. Jerth
Zum Stoffwechsel von Halothan
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 250
(1965), 287

- 26) Tarrow, A.B.
Halothan und Leber
Der Anaesthesist 13 (1964), 317
- 27) Wilson, R.D., A.B. Tarrow, S. Garvin
Hepatic Effects of Halothane: A Clinical and Laboratory Evaluation of 10.129 Administrations
Anesth. Analg. Curr. Res. 43 (1964), 40-43
- 28) Allen, H.L., D.W. Metcalf
A Search for Halothane Liver Complications
Anesth. Analg. 43 (1964), 159-162
- 29) Thompson, D.S., C.N. Eason u.a.
An Evaluation of the Effect of Halothane on Liver Function and Disease
Amer. J. Surg. 114 (1967), 658-664
- 30) Lorentz, K., U. Henneberg
Das Verhalten der leberspezifischen Lactatdehydrogenase nach Halothan-Narkosen
Der Anaesthesist 13 (1964), 234-234
- 31) Stark, G., B. Claudé
Der Einfluß der Narkose auf die Transaminasen (SGOT, SGPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) im Serum
Der Anaesthesist 13 (1964), 38-40

- 32) Wedekind, L.V., G. Endres
Die wiederholte Halothannarkose
Anaesth. Prax. 5 (1970), 7-9
- 33) Withers, J.N.
Halothane-Anesthesia - Unsuspected Danger for the
Surgical Patient
Amer. J. Surg. 121 (1971), 620-622
- 34) Hege, M.J.D.
Halothane Anesthesia in a Patient with Acute Hepatic
Disease
Anesthesiology 32 (1970), 170-171
- 35) Burkhardt, V.
Leberschaden durch starke Halothanbelastung?
Deutsche Gesundheit 24 (1969), 714-717
- 36) Corssen, G. u.a.
Effects of Chloroform, Halothane and Methoxyflurane
on Human Liver Cells in vitro
Anesthesiology 27 (1966), 155-162
- 37) Rees, K.R., A.J. Zuckermann
Lack of Toxicity of Halothane on Differentiated
Liver Cells Cultures
Brit. J. Anesth. 39 (1967), 857-860

38) Fredericks, L.E.

Anesthesia for Patients with Jaundice

Amer. J. Gastroent. 36 (1961), 44

39) Mackby M.J.

Recent Concepts in the Treatment of Portal
Hypertension

J. Int. Coll. Surg. 38 (1962), 27

40) Dawson, B.

Halothane and Ether Anesthesia in Gallbladder
and Bile-Duct Surgery

Anesth. Analg. 42 (1963), 759-770

41) Little, D.M., Ch.M. Barbour, J.B. Given

The Effects of Fluothane, Cyclopropane and Ether
Anesthesias on Liver Function

Surg. Gynec. Obstet. 107 (1958), 712-718

42) Strunin, L.

Halothane Hepatotoxicity - Fact or Fallacy und
Simpson, B.R.

Halothane Hepatotoxicity - Viral, Metabolic and
Immunological Studies aus

Royal Society of Medicine, Anesthetics Section,

President: A Galley, Meeting on Friday, 4.2.1972

43) Clauberg, G.

Untersuchungen über den Einfluß von Inhalations-
narkose und Operation auf die Leberfunktion unter
besonderer Berücksichtigung des Halothans
Der Anaesthesist 19 (1970), 317-328, 387-392

44) Dykes, M.H.M.

Acute Parenchymatous Hepatic Disease Following
General Anesthesia
J.A.M.A. 193 (1965), 89-94

45) Reichmann, J., Chr. Schmidt, B. Wohlgemuth

Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan-
Narkosen
Bruns' Beitrag, Klin. Chir. 212 (1965), 91-110

46) Mushin, W.W., M. Rosen

Halothane and Liver Dysfunction: a Retrospective
Study
Brit. Med. J. 2 (1964), 329-341

47) Hunter, A.R.

Serum Enzym Changes after Major Lung Surgery
- with and without Halothane
Thorax 23 (1968), 392-397

48) Beckmann, V., J. Brohult, H. Reichard

Elevations of Liver Enzym Activities in Serum
after Halothane, Ether and Spinalanesthesias
Acta anaesth. Scandinav. 10 (1966), 55-63

49) Brohult, J.

Liver Reaction after Halothane and Diethylether
Anesthesia
Acta anaesth. Scandinav. 11 (1967), 201-220

50) De Baker, L.J., D.S. Longnecker

Prospective and Retrospective Searches for Liver
Necrosis Following Halothane Anesthesia
J.A.M.A. 195 (1966), 157-160

51) Jones, W., G. Margolis, C.R. Stephen

Hepatotoxicity of Inhalation Anesthetic Drugs
Anesthesiology 19 (1958), 715-723

52) Hofbauer, K. jun., E. Rissel

Zur Frage von Leberschädigungen nach Narkosen,
insbesondere nach Halothan
Acta hepato-splenol. 16 (1969), 112-119

53) Eger, W., H. Nassr-Esfahani

Fluothanschädigung der Stressleber
Med. Pharmacol. Exp. 16 (1967), 567-572

- 54) Pichlmayr, J., R. Pichlmayr
Zur Frage von Leberschädigung durch Halothan
Der Anaesthetist 13 (1964), 293-302
- 55) Belfrage, S., I. Ahlgren, S. Axelson
Halothane Hepatitis in an Anesthesist
Lancet 31 (1969), 1466-1467
- 56) Klion, F.M., F. Schaffner, H. Popper
Hepatitis after Exposure to Halothane
Ann. Intern. Med. 71 (1969), 467-477
- 57) Uzunalimoglu, B., J. Yardley, J. Boitnott
The Liver in Mild Halothane Hepatitis
Amer. J. Path. 61 (1970), 457-477
- 58) Keeley, A.F. u.a.
Anicteric Halothane Hepatitis
Abstracts of Papers (1970), 965
- 59) Virtue, R.W., K.W. Payne
Postoperative Death after Fluothane
Anesthesiology 19 (1958), 562-563
- 60) Lecky, J.H., P.J. Cohen
Hepatic Dysfunction without Jaundice Following
Administration of Halothane
Anesthesiology 33 (1970), 371-372

- 61) Tornetta, F.J., H.T. Takaki
Halothane Jaundice and Hepatotoxicity
J.A.M.A. 184 (1963), 658
- 62) Affolter, H., G. Hartmann u.a.
Akute Massennekrose der Leber nach mehrmaliger
Halothan-Narkose
Schweiz. Med. Wschr. 94 (1964), 396-400
- 63) Mihalecz, K., J. Császár
Lebernekrose infolge Fluothan-Narkose
Zentralbl. f. Chir. 38 (1967), 2585-2588
- 64) Chadwick, D.A., R.C. Jennings
Massive Hepatic Necrosis Associated with Halothane
Anesthesia
Lancet 11 (1964), 793-795
- 65) Barton, J.
Letter to the Editor
Lancet 1 (1959), 1097
- 66) Vourc'h, G., E. Schnoebelen u.a.
Hépatonéphrite aigue mortelle après anaesthésie
compartant de l'halothane (Fluothane)
Anesth. Analg. (Paris) 17 (1960), 466-475

- 67) Temple R.L., Roger, A.C., W.G. Sherwood
Massive Hepatic Necrosis Following General Anesthesia
Anesth. Analg. 41 (1962), 586
- 68) Bunker, J.P., Ch.M. Blumenfeld
Liver Necrosis after Halothane Anesthesia
- Cause or Coincidence -
New Engl. J. Med. 268 (1963), 531-534
- 69) Lindenbaum, J., E. Leifer
Hepatic Necrosis Associated with Halothane
Anesthesia
New Engl. J. Med. 268 (1963), 525-530
- 70) Heidenberg, W.J., I. Torio
Halothane Hepatitis
Lancet 1 (1963), 1185
- 71) Chamberlain, G.
Liver Damage after Halothane Anesthesia
Brit. Med. J. I (1963), 1524-1525
- 72) Brody G.L., R.B. Sweet
Halothane Anesthesia as a Possible Cause of
Massive Hepatic Necrosis
Anesthesiology 24 (1963), 29-37

- 73) Hughes, M., L.W. Powell
Recurrent Hepatitis in Patients Receiving Multiple
Halothane Anesthesias for Radium Treatment of
Carcinoma of the Cervix Uteri
Gastroenterology 58 (1970), 790-797
- 74) Kelley, J., R.E. Miller
Hepatic Necrosis Following Halothane Anesthesia
Ala. J. Med. Sci. 5 (1968), 204-208
- 75) Campkin, T.V. u.a.
Jaundice after Anesthesia
Brit. J. Anesth. 41 (1969), 797-798
- 76) Trey, Ch., L. Lipworth, Ch. Davidson
The Clinical Syndrom of Halothane Hepatitis
Anesth. Analg. 48 (1969), 1033-1042
- 77) Byrd, B.F. u.a.
Serious Sequelae of General Anesthesia
Ann. Surg. 175 (1972), 673-684
- 78) Lernau, O.Z., E. Levy u.a.
Early Postoperative Death of a Child after
Repeated Halothane Anesthesia
Anesthesiology 32 (1970), 467-470

- 79) Davies, J.E.

Fatal Hepatic Necrosis Associated with Halothane
Anesthesia

Amer. J. Obstet. Gynec. 112 (1970), 967

- 80) Aach, R. u.a.

Halothane and Liver Failure

J.A.M.A. 211 (1970), 2145-2147

- 81) Vickers, M.D.

Unerklärliche postoperative Leberschäden in Zusammenhang mit Halothan aus

Leberfunktion und operativer Eingriff

Herausgeber O.Just, Stuttgart 1964, 65-70

- 82) Caravati, C.M., T. Hooker

Acute Massive Hepatic Necrosis with Fatal Liver
Failure

Digest. Disease 16 (1971), 803-808

- 83) Koller, F.

Halothan-Ikterus

Helv. Med. Acta (Suppl.) 50 (1970), 79-82

- 84) Rodriguez, M., F. Paronetto u.a.

Antimitochondrial Antibodies in Jaundice Following
Drug Administration

J.A.M.A. 208 (1969), 148-150

- 85) Paronetto, F., H. Popper

Lymphocyt-Stimulation Induced by Halothane in Patients with Hepatitis Following Exposure to Halothane
New Engl. J. Med. 283 (1970), 277-280

- 86) Klatskin, G., D.V. Kimberg

Recurrent Hepatitis Attributable to Halothane Sensitisation in an Anesthesist
New Engl. J. Med. 280 (1969), 515-522

- 87) Grimmeisen, A.

Chronische Halothan Exposition: Leberschäden bei Anaesthesisten
Der Anaesthesist 22 (1973), 41-46

- 88) Henke, D., R. Schuster

Zur Frage der Hepatotoxizität von Fluóthane aus klinischer Sicht
Bruns' Beitr. klin. Chir. 208 (1964), 162-174

- 89) Christensen, V., F. Askrog, T.S. Olsen u.a.

Liver Function, Histology and Cytochemistry in man Following Halothane and Cyclopropane Anesthesia
Acta med. Scandinav. 180 (1966), 29-41

- 90) Jansen, H.H., B.Brehmer

Akute postoperative Leberschäden unter besonderer
Berücksichtigung des Halothans
Langenbecks-Arch. Klin. Chir. 317 (1967), 96-116

- 91) König, G. u.a.

Leberzellschädigung im chirurgischen Krankengut
Bruns' Beitr. klin. Chir. 214 (1967), 465-480

- 92) Wilbert, J., J. Stoffregen, W. Creutzfeldt

Vergleichende Untersuchungen über funktionelle Le-
berveränderungen nach Methoxyflurane- bzw. Halo-
than-Narkose bei 852 Patienten in
Leber- und Pankreasschäden durch Schock und Narko-
se,
Herausgeber K. Horatz, Stuttgart 1970, 101-105

- 93) Trey, C., L. Lipworth, T.C. Chalmers u.a.

Fulminant Hepatic Failure, Presumable Contribution
of Halothane
New Engl. J. Med. 279 (1968), 798-801

- 94) Affolter, H. in

Kolloquium über die Gefahren des Halothans,
Herausgeber R. Nissen, Beitr. aus der prakt. Chir.,
Zürich 1964, 25-28

- 95) Herfarth, C., K. Körner
Beitrag zum Problem des postoperativen Ikterus
II. Mitteilung
Der Chirurg 36 (1965), 313-316
- 96) Eyrich, K.
Narkoseproblem bei Leberkranken
Therapiewoche 4 (1973), 262-270
- 97) Voigt, G.
Zur Frage der Lebertoxizität von Halothan
Ther. d. Gegenw. (1970), 914-916
- 98) Ahlgren, K.F. u.a.
Hepatic Blood Flow During Different Depths of
Halothane Anesthesia in the Dog
Acta anaesth. Scandinav. 11 (1967), 91-96
- 99) Fichlmayr, J. u.a.
Untersuchungen über die Leberdurchblutung in Narkose
Der Anaesthesist 15 (1966), 148-150
- 100) Künzli, H.F., K. Miyamoto
Die Wirkung von Halothan auf die portalen Sauer-
stoffwerte und die Bedeutung des O_2 -Gehaltes im
Atemgemisch
Der Anaesthesist 21 (1972), 49-52

- 101) Preis, Chr. u.a.

Histometrische Analyse der Lebervergrößerung
nach chronischer Einwirkung von Barbituraten und
Halothan

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. und Exp. Path.
254 (1966), 489-504

- 102) Platt, D.S., B.L. Cockrill

Biochemical Changes in Rat Liver in Response to
Treatment with Drugs and other Agents, II
Biochem. Pharm. 18 (1969), 445-457

- 103) Kunz, W., G. Schaude, W. Schmid, u.a.

Stimulation of Liver Growth by Drugs, I
Sonderdruck von Exp. Med. Intern. Congr. Ser.
115 (1966), 113-137

- 104) Kunz, W., G. Schaude, W. Schmid u.a.

Stimulation of Liver Growth by Drugs, II
Sonderdruck von Exp. Med. Intern. Congr. Ser.
115 (1966), 128-133

- 105) Peters, R.L. u.a.

Hepatic Necrosis Associated with Halothane An-
esthesia

Amer. J. Med. 47 (1969), 748-764

106) Schettler, G.

Innere Medizin, Bd. II, 3. Auflage,
Stuttgart 1972, 461

107) Jakab, T., Somogyi, G. u.a.

Experimentelle Untersuchungen über die leberschädigende Wirkung des Halothans
Der Anaesthesist 18 (1969), 85-88

108) Zamchek, N. u.a.

Pathologic and Functional Changes in the Liver
Following Upperabdominal Operations
Amer. Federation for Clinical Research (1949), 409

109) Lindner, J.

Leberfunktion und operativer Eingriff aus pathologischer Sicht in
Leberfunktion und Operativer Eingriff,
Herausgeber O. Just, Stuttgart 1964, 7-26

110) Foitzik, H.

Leberschädigung nach Operation und Anaesthesie
Acta chir. 5 (1968), 281-286

111) Wiemers, K.

Narkotika und Leberfunktion in
Leberfunktion und operativer Eingriff

Herausgeber O. Just, Stuttgart 1964, 37-47

112) Kaerger, E.

Das Verhalten ausgewählter Fermente in der postoperativen Phase

Der Chirurg 39 (1968), 224-228

113) Zollinger H.U.

Pathologische Anatomie, Bd. I, 3. Auflage,
Stuttgart 1971, 28-30

114) Popper H. u.a.

Drug-induced Liver Disease

Arch. Intern. Med. 115 (1965), 128-136

115) Schettler, G.

Innere Medizin, Bd. II, 3. Auflage,
Stuttgart 1972, 187-189

116) Martini, G.A.

Erkrankungen der Leber und Gallenwege in
Lehrbuch der Inneren Medizin,

Herausgeber Gross, R., D. Jahn, P. Schölmerich,
2. Auflage, Stuttgart-New York 1970, 542

117) Zollinger, H.U.

Pathologische Anatomie, Bd. II, 2. Auflage,

Stuttgart 1969, 345-357

- 118) Takaki, H., M. Haber

Halothane und Hepatototoxicity

Hawaii. Med. J. 29 (1970), 562-567

- 119) Martini, G.A.

Erkrankungen der Leber und Gallenwege in

Lehrbuch der Inneren Medizin,

Herausgeber Gross, R., D. Jahn, P. Schölmerich,

2. Auflage, Stuttgart-New York 1970, 543

- 120) Dahr, P.

Bluttransfusion in

Lehrbuch der Inneren Medizin,

Herausgeber Gross, R., D. Jahn, P. Schölmerich,

2. Auflage, Stuttgart-New York 1970, 1047-1056

- 121) Brodersen, M.

Neueinteilung der Hepatitiden möglich und nötig.

Differenzierung in Au/SH positive und Au/SH negative Formen praktikabel

Praxiskurier 47 (1971), 17

- 122) Lomanto, Ch., W.S. Howland

Problems in Diagnosing Halothane Hepatitis

J.A.M.A. 214 (1970), 1257-1261

- 123) Dykes, M.H.M.
Unexplained Postoperative Fever. Its Value as a
Signe of Halothane Sensitisation
J.A.M.A. 216 (1971), 641-644
- 124) Gryszekiewicz-Trochimowski, E., Sporzynski, A. u.a.
Recherches sur les composés organiques fluorés
dans la serie aliphatique II; Sur les dérivés des
acides mono-, di- et trifluoro-acétiques.
Rec. Trav. chim. Pays-Bas 66 (1947), 419-426
- 125) van Dyke, R.A.
Halothane and Drug Metabolism
Anesthesiology 35 (1971), 237-238
- 126) Dordal, A., M. Seymour, u.a.
Fatal Halothane Hepatitis with Transient Granulomas
New Engl. J. Med. 283 (1970), 357-359
- 127) Davies, G.E.
Is Halothane Hepatotoxicity an Allergic Reaction
to Halothane? in
Section of Anesthetics
Proc. Roy. Soc. Med. 66 (1973), 55-63
- 128) Cullen, B.F. u.a.
The Effect of Halothane and Phytohemagglutinin-

duced Transformation of Human Lymphocytes in vitro
Anesthesiology 36 (1972), 206-212

129) Bruce, D.

Halothane Inhibition of Phytohemagglutinin-induced
Transformation of Lymphocytes
Anesthesiology 36 (1972), 201-206

130) Wingard, D.

The in vivo Effect of Halothane on Rat Splenic
Lymphocytes
Anesth. Analg. 52 (1973), 73-78

Die Arbeit ist im Rahmen einer Studie der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Sonderforschungsbereich 36 entstanden.

An dieser Stelle darf ich daher Herrn Professor Dr. Hermann Kreuscher, der die Leitung der Studie innehatte, für die freundliche Überlassung des Themas Dank sagen. Durch seine hilfreichen Anregungen und Ratschläge, die er mir zuteil werden ließ, hat er zum Gelingen der Arbeit wesentlich beigetragen.

Lebenslauf

Am 31.12.1948 wurde ich als zweites Kind des Dr.med. Willi Brünjes und seiner Ehefrau Dr.med. Erika, geb. Dreyhaupt in Mainz geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich dort die Grundschule und anschließend bis 1967 das humanistische Rabanus-Maurus-Gymnasium.

Im Herbst 1967 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz in Medizin und bestand im März 1969 die Naturwissenschaftliche und im Oktober 1970 die Ärztliche Vorprüfung. Im Juni 1974 legte ich die Ärztliche Prüfung ab und bin seit dem 15. August 1974 am St. Vincenz und Elisabeth-Hospital, Mainz tätig. Am 17. September 1975 wurde mir nach Ablauf meiner Medizinalassistentenzeit die Approbation als Ärztin erteilt. Zur Zeit bin ich auf der Medizinischen Abteilung beschäftigt, da ich in diesem Gebiet die Facharztausbildung anstrebe.

